# 补肾类中成药联合PDE5抑制剂治疗勃起功能障碍有效性与安全性的网状Meta分析Δ

王　真[1*]，张丽娟[1]，李绪杰[1]，周梓洋[1]，李苗秀[1]，王从安[2]，王永泉[3#]（1.山东中医药大学针灸推拿学院，济南 250355；2.山东第一医科大学附属颈肩腰腿痛医院中医骨伤科，济南 250000；3.山东中医药大学附属医院中医科，济南 250014）

**中图分类号**　R979.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2271-06
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.19

**摘　要　目的**　系统评价补肾类中成药联合5型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂治疗勃起功能障碍（ED）的有效性和安全性，为临床用药提供循证参考。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、维普网、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据，收集补肾类中成药联合PDE5抑制剂（试验组）对比单用PDE5抑制剂或补肾类中成药（对照组）的随机对照试验（RCT），检索时限为建库起至2022年2月15日。筛选文献、提取资料后采用Cochrane系统评价员手册6.1.0推荐的偏倚风险评价工具对纳入文献质量进行评价；采用Stata 16.0软件进行网状Meta分析；采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。**结果**　共纳入23项RCT，共计2 417例患者，涉及苁蓉益肾颗粒、蚕茸柱天胶囊、复方玄驹胶囊、还少胶囊、山海丹颗粒、生精胶囊、十三味滋阴壮阳胶囊、疏肝益阳胶囊8种中成药。网状Meta分析结果显示，在总有效率方面，以复方玄驹胶囊联合PDE5抑制剂、生精胶囊联合PDE5抑制剂、疏肝益阳胶囊联合PDE5抑制剂的总效率较高；在国际勃起功能障碍指数评分方面，以复方玄驹胶囊联合PDE5抑制剂、苁蓉益肾颗粒联合PDE5抑制剂、蚕茸柱天胶囊联合PDE5抑制剂的评分较高；在安全性方面，以还少胶囊、山海丹颗粒、疏肝益阳胶囊的不良反应发生率较低。**结论**　补肾类中成药联合PDE5抑制剂可改善ED患者的勃起功能，减少不良反应的发生。在疗效和安全方面，以复方玄驹胶囊联合PDE5抑制剂最佳。

**关键词**　勃起功能障碍；补肾类中成药；5型磷酸二酯酶抑制剂；Meta分析；有效性；安全性

## Efficacy and safety of kidney-tonifying Chinese patent medicine combined with PDE5 inhibitor in the treatment of erectile dysfunction：a network meta-analysis

WANG Zhen[1], ZHANG Lijuan[1], LI Xujie[1], ZHOU Ziyang[1], LI Miaoxiu[1], WANG Cong'an[2], WANG Yongquan[3]（1. College of Acupuncture and Massage, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Dept. of Chinese Osteo-traumatology, Neck, Shoulder, Waist and Leg Pain Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250000, China; 3. Dept. of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China）

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To systematically review the efficacy and safety of kidney-tonifying Chinese patent medicine combined with phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in the treatment of erectile dysfunction (ED), and to provide evidence-based reference for clinical medication. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, VIP, China Biomedical Literature Database, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) of kidney-tonifying Chinese patent medicine combined with PDE5 inhibitors (trial group) versus PDE5 inhibitors or kidney-tonifying Chinese patent medicine alone (control group) were collected. The search period was from the establishment of the database to February 15, 2022. After literature screening and data extraction, the risk of bias assessment tool recommended in Cochrane System Reviewer's Handbook 6.1.0 was used to evaluate the quality of the included literature; Stata 16.0 software was used for network meta-analysis; and the funnel plot was used for publication bias analysis. **RESULTS** A total of 23 RCTs were included, with a total of 2 417 patients, involving 8 kinds of Chinese patent medicines, including Congrong yishen granule, Canrong zhutian capsule, Compound xuanju capsule, Huanshao capsule, Shanhaidan granule, Shengjing capsule, Shisanwei ziyin zhuangyang capsule, Shugan yiyang capsule. The results of network meta-analysis showed that in terms of total effective rate,

Δ**基金项目** 国家自然科学基金资助项目（No.82004495）；山东省自然科学基金资助项目（No.ZR2020QH318）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：针药结合治疗内科疾病。E-mail：1163294641@qq.com

＃**通信作者** 主任医师，硕士生导师，硕士。研究方向：针药结合治疗内科疾病。E-mail：3053451770@qq.com

Compound xuanju capsule combined with PDE5 inhibitor, Shengjing capsule combined with PDE5 inhibitor, Shugan yiyang capsule combined with PDE5 inhibitor had higher total effective rate; in terms of international index of erectile function 5, the scores of Compound xuanju capsule combined with PDE5 inhibitor, Congrong yishen granule combined with PDE5 inhibitor, and Canrong zhutian capsule combined with PDE5 inhibitor were higher; in terms of safety, the incidence of adverse drug reactions caused by Huanshao capsule, Shanhaidan granule and Shugan yiyang capsule were lower. **CONCLUSIONS** Kidney-tonifying Chinese patent medicine combined with PDE5 inhibitor can improve the erectile function of ED patients and reduce the occurrence of adverse drug reactions. In terms of efficacy and safety, Compound xuanju capsule combined with PDE5 inhibitor is the best.
**KEYWORDS** erectile dysfunction; kidney-tonifying Chinese patent medicine; phosphodiesterase type 5 inhibitor; meta-analysis; efficacy; safety

勃起功能障碍(erectile dysfunction,ED)是一种常见的男性生殖疾病,以阴茎不能充分勃起而难以获得满意性生活为主要表现,病程一般持续3个月以上,且易复发,严重影响患者的心理健康及生活质量[1]。近年来,ED的发病率呈上升趋势,给个人和社会医疗保障体系带来沉重负担[2]。5型磷酸二酯酶(Phosphodiesterase 5,PDE5)抑制剂主要通过抑制降解环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)的PDE5活性来提高细胞内cGMP浓度,导致平滑肌松弛,使阴茎海绵体内动脉血流增加,产生勃起,已广泛应用于ED等疾病的治疗,也是治疗ED的首选药物。有研究认为,PDE5抑制剂治疗ED的疗效显著,但不良反应较多,患者耐受性较差[3]。

补肾类中成药治疗ED具有多靶点、整体调节、疗效显著和副作用少等优点,与化学药联合能产生协同作用,可显著减少不良反应的发生[4]。但由于补肾类中成药较多,且缺乏药物之间的直接比较,这为临床用药的选择带来很大困扰[5]。本课题组通过前期查阅文献和《中国药典》,最终选择苁蓉益肾颗粒(简称CRYS)、蚕茸柱天胶囊(简称CRZT)、复方玄驹胶囊(简称FFXJ)、还少胶囊(简称HSJN)、山海丹颗粒(简称SHD)、生精胶囊(简称SJJN)、十三味滋阴壮阳胶囊(简称ZYZY)、疏肝益阳胶囊(简称SGYY)8种补肾类中成药,采用网状Meta分析的方法,比较了上述8种补肾类中成药联合PDE5抑制剂(以下简称PDE5)治疗ED的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 本文纳入的文献为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本文纳入的患者均符合ED的相关诊断标准[6];患者的年龄、种族均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予补肾类中成药联用PDE5[包括他达拉非(简称TAL)、西地那非(简称SIL)和伐地那非(简称VAL)等];对照组患者单用PDE5或补肾类中成药。

1.1.4 结局指标 结局指标包括:(1)总有效率;(2)国际勃起功能障碍指数(international index of erectile function 5,IIEF-5)评分;(3)不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 排除标准为:(1)会议论文、病例报告、综述、指南和荟萃分析;(2)重复发表的文献;(3)结局指标的数据不全或有错误的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、维普网、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据。中文检索词为“勃起功能障碍”“阳痿”“阴痿”“阳萎”“PDE5抑制剂”“中成药”“丸”“散”“胶囊”“片”“颗粒”“口服液”“剂”。英文检索词为“ED”“erectile dysfunction”“erection dysfunction”“PDE5 inhibitor”“liquid”“pill”“capsule”“chinese patent medicine”等。采用主题词与自由词结合的方式检索,检索时限为建库起至2022年2月15日。

### 1.3 文献筛选、资料提取及纳入文献质量评价

由2名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献并交叉核对,如遇分歧,则由第3名研究者决定。提取信息包括第一作者及发表年份、患者例数、病程、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。采用Cochrane系统评价员手册6.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价,具体包括:随机序列生成,分配隐藏,对患者、试验人员实施盲法,对结局评估者实施盲法,结果数据不完整,选择性报告,其他偏倚;每个项目分为“低风险”“高风险”“不清楚”[7]。

### 1.4 统计学分析

采用Stata 16.0软件进行网状Meta分析并绘制证据网络关系图,以呈现不同干预措施间存在的直接比较与间接比较的关系。二分类变量采用比值比(odds ratio,OR)及其95%置信区间(confidence interval,CI)表示,连续性变量采用标准化均数差(standardized mean difference,SMD)及其95%CI表示。当网络关系图无闭合环时,采用Stata 16.0软件进行一致性检验;当出现闭合环时,采用节点劈裂法进行不一致检验。采用Stata 16.0软件进行累积概率排序,曲线下面积(surface under the cumulative ran-king,SUCRA)越大,表示干预措施效果越佳[8]。证据网络关系图中圆点表示干预措施,圆点越大表示使用该干预措施的患者越多;直线表示两种干预措施存在直接比较,直线粗细表示纳入研究的数量多少,

直线越粗表示纳入研究的数量越多[9]。采用“比较-校正”漏斗图进行发表偏倚分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入文献基本信息

初检获得相关文献3 702篇，经阅读摘要、题目及全文后，最终纳入文献23篇[10—32]，涉及研究23项，其中6项为三臂试验[12,18,20,22,27—28]，17项为双臂试验[10—11,13—17,19,21,23—26,29—32]；共计2 417例患者，其中试验组1 143例，对照组1 274例；共涉及8种干预措施，包括CRYS、CRZT、FFXJ、HSJN、SHD、SJJN、ZYZY、SGYY，文献筛选流程图见图1，纳入文献基本信息见表1。

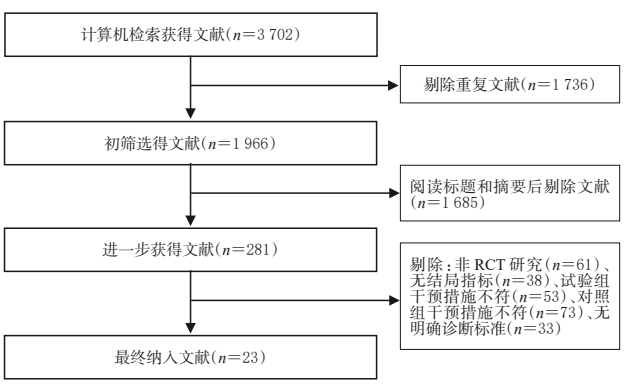



图1 文献筛选流程

表1 纳入文献基本信息

| 第一作者及发表年份 | 年龄/岁 | | 样本量/例 | | 病程 | | 干预措施 | | 疗程 | 结局指标 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | | |
| 丁浩浩2015[10] | 55.1±5.3 | 53.4±5.8 | 40 | 40 | (36.0±20.1)个月 | (33.8±19.4)个月 | CRYS+TAL | TAL | 3个月 | ①② |
| 费夏玮2017[11] | 52.17±1.03 | 54.14±1.56 | 35 | 35 | 未提及 | 未提及 | CRYS+SIL | SIL | 4周 | ②③ |
| 胡少炜2012[12] | 25~50 | 25~50 | 20 | 20 | 4~13个月 | 4~13个月 | CRYS+SIL | CRYS | 2个月 | ② |
| | | 25~50 | | 20 | | 4~13个月 | | SIL | | |
| 王细生2013[13] | 23~55 | 23~55 | 45 | 45 | 未提及 | 未提及 | CRZT+SIL | SIL | 8周 | ①②③ |
| 刘磊2018[14] | 45.20±4.91 | 45.89±4.75 | 60 | 60 | (5.62±1.72)个月 | (5.93±1.62)个月 | CRZT+SIL | SIL | 3个月 | ①②③ |
| 戴晓农2018[15] | 42.3±15.4 | 43.5±12.8 | 42 | 45 | 未提及 | 未提及 | FFXJ+TAL | TAL | 8周 | ②③ |
| 高国政2016[16] | 46.6±5.2 | 47.5±6.2 | 40 | 40 | (4.2±1.2)个月 | (3.8±1.8)个月 | FFXJ+SIL | SIL | 4周 | ②③ |
| 陈波特2012[17] | 24~60 | 24~60 | 18 | 18 | 2~8年 | 2~8年 | FFXJ+SIL | SIL | 2个月 | ①② |
| 陈肖东2018[18] | 23~55 | 23~55 | 28 | 20 | 未提及 | 未提及 | FFXJ+TAL | FFXJ | 2个月 | ① |
| | | 23~55 | | 24 | | 未提及 | | TAL | | |
| 汪洋2016[19] | 36.6±5.1 | 38.1±4.8 | 42 | 42 | (41.8±3.9)个月 | (41.0±3.8)个月 | FFXJ+VAL | VAL | 8周 | ①②③ |
| 张立平2010[20] | 23~65 | 23~65 | 20 | 25 | 未提及 | 未提及 | HSJN+VAL | HSJN | 4周 | ①③ |
| | | 23~65 | | 25 | | 未提及 | | VAL | | |
| 孙志兴2008[21] | 50~75 | 50~75 | 35 | 35 | 未提及 | 未提及 | HSJN+SIL | SIL | 8周 | ②③ |
| 黄燕平2021[22] | 34.56±8.15 | 35.32±9.24 | 121 | 74 | 未提及 | 未提及 | SHD+TAL | SHD | 8周 | ①②③ |
| | | 35.04±9.05 | | 52 | | 未提及 | | TAL | | |
| 王瑞2021[23] | 20~60 | 20~60 | 130 | 130 | 未提及 | 未提及 | SHD+TAL | TAL | 3个月 | ①②③ |
| 薛理烨2019[24] | 38.41±7.49 | 38.39±7.53 | 48 | 48 | (2.18±0.41)年 | (2.21±0.43)年 | SJJN+TAL | SJJN | 1个月 | ①②③ |
| 向彬2020[25] | 37.07±7.54 | 37.93±6.07 | 38 | 38 | (2.05±0.31)年 | (2.12±0.39)年 | SJJN+TAL | TAL | 1个月 | ①②③ |
| 杨浩2017[26] | 18~65 | 18~65 | 60 | 60 | 未提及 | 未提及 | ZYZY+SIL | SIL | 4周 | ②③ |
| 陈乔2016[27] | 31.6±7.4 | 32.3±8.1 | 30 | 30 | (8.6±4.9)个月 | (8.1±5.4)个月 | ZYZY+TAL | ZYZY | 12周 | ②③ |
| | | 30.9±6.9 | | 30 | | (7.9±4.8)个月 | | TAL | | |
| 杨克冰2014[28] | 36.43±9.78 | 36.43±9.78 | 30 | 30 | (2.01±1.52)年 | (2.03±1.49)年 | SGYY+TAL | SGYY | 3个月 | ②③ |
| | | 32.60±6.73 | | 30 | | (2.00±1.58)年 | | TAL | | |
| 韩红甲2014[29] | 32.13±2.09 | 32.07±2.15 | 89 | 89 | (1.21±0.11)年 | (1.13±0.22)年 | SGYY+TAL | TAL | 1个月 | ①② |
| 朱纪伟2018[30] | 30.2±3.4 | 31.0±3.5 | 45 | 42 | (1.28±0.16)年 | (1.23±0.21)年 | SGYY+SIL | SIL | 2个月 | ①②③ |
| 张会波2017[31] | 56.41±3.65 | 54.35±3.75 | 47 | 47 | 6周~8年 | 6周~9年 | SGYY+SIL | SIL | 1个月 | ①②③ |
| 姬仲2016[32] | 41.3±11.6 | 41.6±10.7 | 80 | 80 | (3.6±1.1)年 | (3.7±1.2)年 | SGYY+VAL | VAL | 4周 | ①②③ |

①：总有效率；②：IIEF-5评分；③：不良反应发生率

### 2.2 纳入文献质量评价

23项研究均为RCT，其中10项研究报道了随机序列产生方案[10,13,15—16,24,26—28,31—32]；所有研究均未提及盲法实施，未告知分配隐藏，均报道了结局指标，均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

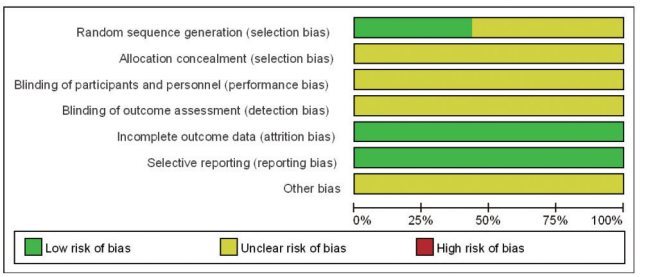



图2 偏倚风险条形图

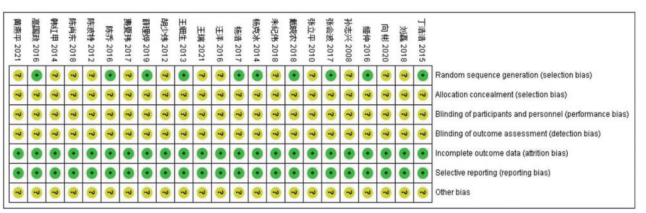



图3 偏倚风险图

### 2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 总有效率 15项研究报道了总有效率[10,13—14,17—20,22—25,29—32]，共涉及12种干预措施，分别为CRYS+PDE5、CRZT+PDE5、FFXJ+PDE5、HSJN+PDE5、SHD+PDE5、SJJN+PDE5、SGYY+PDE5、FFXJ、HSJN、SHD、SJJN、PDE5；网络关系图形成3个闭合环，分别为FFXJ+PDE5-FFXJ-PDE5、SHD+PDE5-SHD-PDE5和HSJN+PDE5-HSJN-PDE5。结果见图4（为方便描述，TAL、SIL、VAL统称为PDE5，下同）。

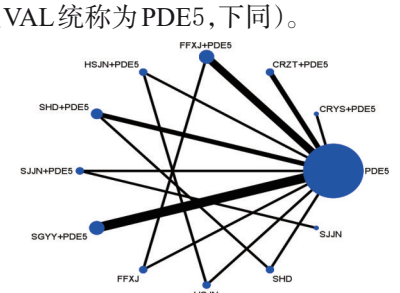



图4 总有效率的证据网络关系图

由图4可知，一致性检验显示各闭合环的一致性良好，各闭合环之间无统计学异质性（$P>0.05$）。

网状Meta分析结果显示，FFXJ+PDE5的总有效率显著高于PDE5、HSJN、SHD（$P<0.05$）；SJJN+PDE5显著高于SJJN、SHD（$P<0.05$）；SGYY+PDE5、CRZT+PDE5、SHD+PDE5均显著高于PDE5、SHD（$P<0.05$）；CRYS+PDE5显著高于SHD（$P<0.05$）；其余各组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

网状Meta排序结果显示，总有效率的SUCRA从高到低依次为FFXJ+PDE5（85.9%）>SJJN+PDE5（73.8%）>SGYY+PDE5（69.6%）>CRYS+PDE5（68.3%）>CRZT+

表2　总有效率的网状Meta分析结果[OR(95%CI)]

| 组别 | 干预措施 | FFXJ+PDE5 | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | FFXJ+PDE5 | 0 | SJJN+PDE5 | | | | | | | | | | | |
| | SJJN+PDE5 | 1.41(0.27,7.34) | 0 | SGYY+PDE5 | | | | | | | | | | |
| | SGYY+PDE5 | 1.64(0.50,5.32) | 1.16(0.30,4.53) | 0 | CRYS+PDE5 | | | | | | | | | |
| | CRYS+PDE5 | 1.62(0.33,7.80) | 1.14(0.20,6.38) | 0.99(0.28,3.53) | 0 | CRZT+PDE5 | | | | | | | | |
| | CRZT+PDE5 | 1.66(0.43,6.35) | 1.17(0.26,5.30) | 1.01(0.38,2.68) | 1.03(0.25,4.28) | 0 | SHD+PDE5 | | | | | | | |
| | SHD+PDE5 | 1.81(0.54,6.09) | 1.28(0.32,5.17) | 1.11(0.51,2.42) | 1.12(0.30,4.14) | 1.09(0.40,3.01) | 0 | HSJN+PDE5 | | | | | | |
| | HSJN+PDE5 | 2.40(0.37,15.44) | 1.70(0.23,12.36) | 1.46(0.29,7.38) | 1.48(0.22,10.18) | 1.45(0.25,8.24) | 1.32(0.26,6.83) | 0 | FFXJ | | | | | |
| 对照组 | FFXJ | 3.69(0.84,16.15) | 2.61(0.43,15.90) | 2.25(0.56,9.07) | 2.28(0.40,13.02) | 2.22(0.48,10.30) | 2.03(0.49,8.42) | 1.54(0.21,11.43) | 0 | PDE5 | | | | |
| | PDE5 | 4.29(1.49,12.36)[a] | 3.04(0.86,10.73) | 2.62(1.56,4.39)[a] | 2.66(0.83,8.52) | 2.59(1.13,5.90)[a] | 2.37(1.31,4.26)[a] | 1.79(0.39,8.29) | 1.16(0.32,4.24) | 0 | SJJN | | | |
| | SJJN | 5.05(0.75,33.84) | 3.57(1.38,9.25)[a] | 3.08(0.58,16.27) | 3.12(0.44,22.28) | 3.04(0.51,18.10) | 2.78(0.52,15.04) | 2.11(0.23,19.04) | 1.37(0.18,10.55) | 1.18(0.24,5.72) | 0 | HSJN | | |
| | HSJN | 5.28(1.01,27.53)[a] | 3.74(0.63,22.36) | 3.23(0.82,12.68) | 3.27(0.58,18.29) | 3.18(0.70,14.44) | 2.91(0.72,11.77) | 2.20(0.49,9.94) | 1.43(0.23,8.75) | 1.23(0.35,4.37) | 1.05(0.14,7.94) | 0 | SHD | |
| | SHD | 6.92(1.84,26.06)[a] | 4.90(1.10,21.82)[a] | 4.23(1.63,10.94)[a] | 4.28(1.04,17.60)[a] | 4.17(1.32,13.14)[a] | 3.82(1.78,8.20)[a] | 2.89(0.51,16.25) | 1.88(0.41,8.57) | 1.61(0.73,3.58) | 1.37(0.23,8.06) | 1.31(0.29,5.86) | 0 | |

a：$P<0.05$

PDE5(68.2%)>SHD+PDE5(64.3%)>HSJN+PDE5(52.1%)>FFXJ(34.7%)>PDE5(25.9%)>SJJN(24.8%)>HSJN(20.9%)>SHD(11.5%)。

2.3.2　IIEF-5评分　21项研究报道了IIEF-5评分[10—17,19,21—32]，共涉及14种干预措施，分别为CRYS+PDE5、CRZT+PDE5、FFXJ+PDE5、HSJN+PDE5、SHD+PDE5、SJJN+PDE5、ZYZY+PDE5、SGYY+PDE5、CRYS、SHD、SJJN、ZYZY、SGYY、PDE5；网络关系图形成4个闭合环，分别为CRYS+PDE5-CRYS-PDE5、SHD+PDE5-SHD-PDE5、ZYZY+PDE5-ZYZY-PDE5和SGYY+PDE5-SGYY-PDE5。结果见图5。

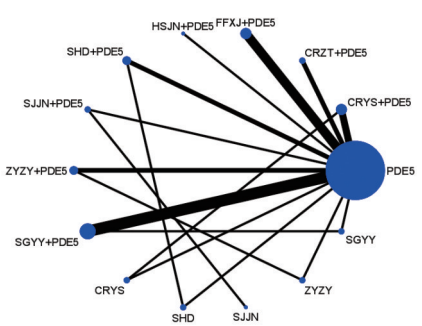



图5　IIEF-5评分的证据网络关系图

由图5可知，一致性检验显示各闭合环的一致性良好，各闭合环之间无统计学异质性（$P>0.05$）。

网状Meta分析结果显示，FFXJ+PDE5的IIEF-5评分均显著高于其他各组（$P<0.05$，除CRYS+PDE5、CRZT+PDE5外）；CRYS+PDE5的IIEF-5评分均显著高于剩余其他各组（$P<0.05$，除CRZT+PDE5、SJJN+PDE5外）；CRZT+PDE5的IIEF-5评分均显著高于各对照组（$P<0.05$）。结果见表3。

网状Meta排序结果显示，IIEF-5评分的SUCRA从高到低依次为FFXJ+PDE5(98.2%)>CRYS+PDE5(91.0%)>CRZT+PDE5(82.8%)>SGYY+PDE5(67.9%)>SJJN+PDE5(67.0%)>ZYZY+PDE5(60.3%)>SHD+PDE5(57.1%)>HSJN+PDE5(54.1%)>PDE5(29.0%)>CRYS(27.5%)>SHD(26.5%)>ZYZY(23.1%)>SJJN(8.3%)>SGYY(7.2%)。

2.3.3　不良反应发生率　18项研究报道了不良反应发生率[11,13—16,19—28,30—32]，共涉及14种干预措施，分别为CRYS+PDE5、CRZT+PDE5、FFXJ+PDE5、HSJN+PDE5、SHD+PDE5、SJJN+PDE5、ZYZY+PDE5、SGYY+PDE5、

表3　IIEF-5评分的网状Meta分析结果[SMD(95%CI)]

| 组别 | 干预措施 | FFXJ+PDE5 | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | FFXJ+PDE5 | 0 | CRYS+PDE5 | | | | | | | | | | | | |
| | CRYS+PDE5 | 0.72(−0.91,2.35) | 0 | CRZT+PDE5 | | | | | | | | | | | |
| | CRZT+PDE5 | 1.39(−0.23,3.02) | 0.67(−1.11,2.45) | 0 | SGYY+PDE5 | | | | | | | | | | |
| | SGYY+PDE5 | 2.26(1.04,3.47)[a] | 1.53(0.12,2.95)[a] | 0.86(−0.55,2.27) | 0 | SJJN+PDE5 | | | | | | | | | |
| | SJJN+PDE5 | 2.26(0.59,3.94)[a] | 1.54(−0.28,3.37) | 0.87(−0.94,2.68) | 0.01(−1.46,1.47) | 0 | ZYZY+PDE5 | | | | | | | | |
| | ZYZY+PDE5 | 2.60(1.12,4.09)[a] | 1.88(0.23,3.54)[a] | 1.21(−0.43,2.86) | 0.35(−0.90,1.60) | 0.34(−1.35,2.04) | 0 | SHD+PDE5 | | | | | | | |
| | SHD+PDE5 | 2.76(1.26,4.26)[a] | 2.04(0.37,3.70)[a] | 1.37(−0.30,3.03) | 0.50(−0.76,1.77) | 0.50(−1.22,2.21) | 0.15(−1.38,1.68) | 0 | HSJN+PDE5 | | | | | | |
| | HSJN+PDE5 | 2.99(0.93,5.06)[a] | 2.27(0.08,4.46)[a] | 1.60(−0.58,3.78) | 0.74(−1.16,2.64) | 0.73(−1.49,2.95) | 0.39(−1.69,2.47) | 0.23(−1.86,2.33) | 0 | PDE5 | | | | | |
| 对照组 | PDE5 | 4.78(3.75,5.82)[a] | 4.06(2.79,5.33)[a] | 3.39(2.14,4.64)[a] | 2.53(1.88,3.18)[a] | 2.52(1.21,3.83[a] | 2.18(1.11,3.25)[a] | 2.02(0.93,3.12)[a] | 1.79(0.01,3.57)[a] | 0 | CRYS | | | | |
| | CRYS | 5.00(1.58,8.41)[a] | 4.27(1.10,7.45)[a] | 3.60(0.11,7.10)[a] | 2.74(−0.58,6.06) | 2.73(−0.78,6.25) | 2.39(−1.04,5.82) | 2.24(−1.19,5.67) | 2.00(−1.71,5.72) | 0.21(−3.05,3.47) | 0 | SHD | | | |
| | SHD | 4.94(3.03,6.85)[a] | 4.22(2.18,6.25)[a] | 3.54(1.50,5.58)[a] | 2.68(0.95,4.41)[a] | 2.67(0.60,4.75)[a] | 2.33(0.40,4.27)[a] | 2.18(0.66,3.70)[a] | 1.94(−0.46,4.35) | 0.15(−1.46,1.77) | −0.06(−3.69,3.57) | 0 | ZYZY | | |
| | ZYZY | 5.34(2.34,8.34)[a] | 4.62(1.53,7.71)[a] | 3.95(0.87,7.03)[a] | 3.08(0.19,5.98)[a] | 3.08(−0.03,6.19) | 2.74(−0.07,5.54) | 2.58(−0.44,5.61) | 2.35(−0.99,5.68) | 0.56(−2.26,3.38) | 0.34(−3.96,4.65) | 0.40(−2.84,3.65) | 0 | SJJN | |
| | SJJN | 6.69(4.23,9.15)[a] | 5.97(3.40,8.54)[a] | 5.30(2.74,7.86)[a] | 4.44(2.11,6.76)[a] | 4.43(2.63,6.23)[a] | 4.09(1.61,6.56)[a] | 3.93(1.45,6.42)[a] | 3.70(0.84,6.56)[a] | 1.91(−0.32,4.14) | 1.70(−2.26,5.65) | 1.76(−1.00,4.51) | 1.35(−2.24,4.95) | 0 | SGYY |
| | SGYY | 6.67(4.91,8.42)[a] | 5.95(4.04,7.85)[a] | 5.28(3.39,7.16)[a] | 4.41(2.95,5.88)[a] | 4.41(2.48,6.33)[a] | 4.06(2.29,5.83)[a] | 3.91(2.11,5.71)[a] | 3.68(1.40,5.95)[a] | 1.89(0.48,3.29)[a] | 1.67(−1.89,5.23) | 1.73(−0.42,3.88) | 1.33(−1.82,4.48) | −0.02(−2.66,2.61) | 0 |

a：$P<0.05$

HSJN、SHD、SJJN、ZYZY、SGYY、PDE5；网络关系图形成4个闭合环，分别为SHD+PDE5-SHD-PDE5、HSJN+PDE5-HSJN-PDE5、ZYZY+PDE5-ZYZY-PDE5和SGYY+PDE5-SGYY-PDE5。结果见图6。

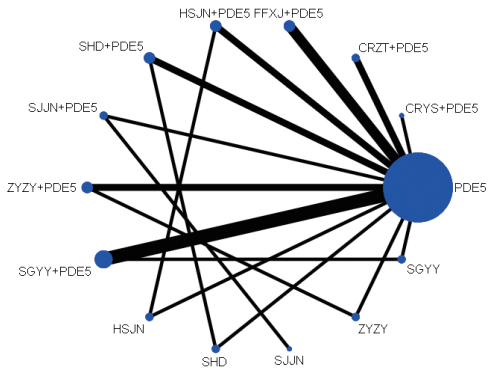



**图6　不良反应发生率的证据网络关系图**

由图6可知，一致性检验显示各闭合环的一致性良好，各闭合环之间无统计学异质性（$P>0.05$）。

网状Meta分析结果显示，FFXJ+PDE5、SGYY+PDE5的不良反应发生率均显著低于PDE5（$P<0.05$）；其余各组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

网状Meta排序结果显示，不良反应发生率的SUCRA从高到低依次为HSJN（76.5%）>SHD（69.6%）>SGYY（68.9%）>ZYZY（63.4%）>FFXJ+PDE5（62.6%）>SGYY+PDE5（58.7%）>SHD+PDE5（58.5%）>SJJN（46.7%）>HSJN+PDE5（44.2%）>CRZT+PDE5（41.6%）>ZYZY+PDE5（38.3%）>SJJN+PDE5（31.1%）>CRYS+PDE5（25.2%）>PDE5（14.7%）。

### 2.4　发表偏倚分析

以总有效率为指标进行发表偏倚分析。结果显示，总有效率的倒漏斗图对称性较好，提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较小（图略）。

## 3　讨论

ED属中医“阳痿”“筋痿”范畴，中医认为肾为先天之本，藏精主生殖，肾中精气阴阳的盛衰决定男子的生殖机能；肾开窍于二阴，ED的发生、发展与肾密切相关，如《诸病源候论》曰：“劳伤于肾，肾虚不能荣于阴器，故痿弱也”[33]。补肾类中成药具有补肾通络、益肾填精的作用，以濡养宗筋、畅达阴器来达到治疗ED的目的[16]。有研究表明，PDE5抑制剂联合补肾类中成药治疗ED可增强疗效，减少不良反应的发生[4]。

本研究结果显示，在总有效率方面，FFXJ+PDE5的总有效率显著高于PDE5、HSJN、SHD，SJJN+PDE5显著高于SJJN、SHD，SGYY+PDE5、CRZT+PDE5、SHD+PDE5均显著高于PDE5、SHD，CRYS+PDE5显著高于SHD；在IIEF-5评分方面，FFXJ+PDE5的IIEF-5评分均显著高于其他各组（除CRYS+PDE5、CRZT+PDE5外），CRYS+PDE5的IIEF-5评分均显著高于剩余其他各组（除CRZT+PDE5、SJJN+PDE5外），CRZT+PDE5的IIEF-5评分均显著高于各对照组；在不良反应发生率方面，FFXJ+PDE5、SGYY+PDE5的不良反应发生率均显著低于PDE5。

由此可见，补肾类中成药联合PDE5可改善ED患者的勃起功能，减少不良反应的发生。在疗效方面，以FFXJ+PDE5最佳；安全性方面，联合用药时以FFXJ+PDE5最佳。FFXJ+PDE5可能是治疗ED的首选联用药物。

本研究的局限性有：（1）纳入的文献中仅有10篇提及随机分配方法；（2）较少文献提及随访流程；（3）本研究未纳入英文文献；（4）纳入的文献均未公布前期试验方案。故本研究所得结论尚需更多高质量、大样本的研究予以验证。

**表4　不良反应发生率的网状Meta分析结果[OR（95%CI）]**

| 组别 | 干预措施 | FFXJ+PDE5 | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | FFXJ+PDE5 | 0 | SGYY+PDE5 | | | | | | | | | | | | |
| | SGYY+PDE5 | 0.46（0.05，4.54） | 0 | CRZT+PDE5 | | | | | | | | | | | |
| | CRZT+PDE5 | 0.65（0.21，2.03） | 0.72（0.24，2.15） | 0 | SHD+PDE5 | | | | | | | | | | |
| | SHD+PDE5 | 0.92（0.28，2.98） | 1.01（0.32，3.15） | 0.71（0.21，2.44） | 0 | HSJN+PDE5 | | | | | | | | | |
| | HSJN+PDE5 | 0.68（0.20，2.36） | 0.75（0.23，2.49） | 0.96（0.26，3.48） | 0.74（0.20，2.80） | 0 | ZYZY+PDE5 | | | | | | | | |
| | ZYZY+PDE5 | 0.59（0.13，2.67） | 0.65（0.15，2.85） | 0.53（0.05，5.93） | 0.64（0.13，3.13） | 0.86（0.17，4.42） | 0 | SJJN+PDE5 | | | | | | | |
| | SJJN+PDE5 | 0.49（0.10，2.43） | 0.54（0.11，2.59） | 0.75（0.15，3.86） | 0.54（0.10，2.83） | 0.72（0.13，3.98） | 0.84（0.12，5.66） | 0 | CRYS+PDE5 | | | | | | |
| | CRYS+PDE5 | 0.65（0.21，2.03） | 0.48（0.14，1.66） | 0.67（0.18，2.52） | 0.48（0.12，1.86） | 0.64（0.16，2.65） | 0.74（0.14，3.91） | 0.89（0.16，5.04） | 0 | HSJN | | | | | |
| 对照组 | HSJN | 0.51（0.05，5.09） | 0.46（0.05，4.54） | 0.33（0.03，3.43） | 0.47（0.04，4.92） | 0.35（0.04，3.31） | 0.30（0.02，3.79） | 0.25（0.02，3.33） | 0.22（0.02，2.47） | 0 | SHD | | | | |
| | SHD | 0.79（0.17，3.74） | 0.72（0.16，3.30） | 0.52（0.10，2.55） | 0.72（0.18，2.85） | 0.54（0.10，2.87） | 0.46（0.07，3.06） | 0.39（0.06，2.74） | 0.35（0.06，1.90） | 0.64（0.05，8.39） | 0 | SGYY | | | |
| | SGYY | 0.68（0.07，7.06） | 0.62（0.07，5.78） | 0.45（0.04，4.76） | 0.63（0.06，6.83） | 0.47（0.04，5.23） | 0.40（0.03，5.25） | 0.34（0.02，4.61） | 0.30（0.03，3.42） | 0.74（0.03，16.58） | 1.16（0.09，15.52） | 0 | ZYZY | | |
| | ZYZY | 0.81（0.08，8.80） | 0.74（0.07，7.86） | 0.53（0.05，5.93） | 0.75（0.07，8.50） | 0.56（0.05，6.51） | 0.48（0.05，4.91） | 0.40（0.03，5.72） | 0.36（0.03，4.26） | 0.62（0.03，14.35） | 0.97（0.07，13.52） | 0.84（0.04，19.78） | 0 | SJJN | |
| | SJJN | 0.69（0.10，4.91） | 0.76（0.11，5.27） | 0.95（0.13，6.96） | 0.75（0.10，5.65） | 0.99（0.13，7.72） | 0.85（0.09，7.94） | 0.71（0.23，2.24） | 0.64（0.08，5.07） | 0.35（0.02，5.93） | 0.54（0.06，5.22） | 0.47（0.03，8.19） | 0.56（0.03，10.13） | 0 | PDE5 |
| | PDE5 | 0.38（0.18，0.82）[a] | 0.42（0.21，0.84）[a] | 0.59（0.25，1.36） | 0.42（0.17，1.02） | 0.56（0.21，1.49） | 0.65（0.18，2.39） | 0.78（0.19，3.15） | 0.87（0.31，2.43） | 0.19（0.02，1.71） | 0.30（0.08，1.18） | 0.26（0.03，2.39） | 0.31（0.03，2.98） | 0.55（0.09，3.38） | 0 |

a：$P<0.05$

## 参考文献


[1] HATZIMOURATIDIS K, AMAR E, EARDLEY I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation[J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 804-814.

[2] MONTAGUE D K, JAROW J P, BRODERICK G A, et al. Chapter 1: the management of erectile dysfunction: an AUA update[J]. J Urol, 2005, 174(1): 230-239.

[3] PALIT V, EARDLEY I. An update on new oral PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction[J]. Nat Rev Urol, 2010, 7(11): 603-609.

[4] KOTERA J, MOCHIDA H, INOUE H, et al. Avanafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction[J]. J Urol, 2012, 188(2): 668-674.

[5] 王会刚. 中医治疗勃起功能障碍相关研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(1): 61-63.

[6] GLINA S, COHEN D J, VIEIRA M. Diagnosis of erectile dysfunction[J]. Curr Opin Psychiatry, 2014, 27(6): 394-399.

[7] HIGGINS J, THOMAS J, CHANDLER J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6. 1. the cochranecollaboration, 2020[EB/OL]. [2021-01-25]. http://www.training.cochrane.org/handbook.

[8] 张天嵩, 董圣杰, 周支瑞. 高级Meta分析方法: 基于Stata实现[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015: 383.

[9] PICCOLO R, GALASSO G, PISCIONE F, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of different strategies for the treatment of drug-eluting stent restenosis[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(9): 1339-1346.

[10] 丁浩浩, 胡海翔, 徐少强, 等. 小剂量按时口服他达拉非联合苁蓉益肾颗粒治疗肾阳虚型ED的临床观察[J]. 中国性科学, 2015, 24(10): 70-73.

[11] 费夏玮, 李慧峰, 吴振启, 等. 西地那非联合苁蓉益肾颗粒治疗2型糖尿病性勃起功能障碍的疗效及安全性分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(5): 11-14.

[12] 胡少炜, 朱旋, 邢鲁斌, 等. 苁蓉益肾颗粒治疗男性勃起功能障碍的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(7): 13-14.

[13] 王细生, 彭乃雄, 尹霖, 等. 蚕茸柱天胶囊联合小剂量万艾可治疗阳痿疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(6): 8-10.

[14] 刘磊, 刘龙强, 张建勋, 等. 蚕茸柱天胶囊联合西地那非治疗勃起功能障碍的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3345-3348.

[15] 戴晓农, 李文坚, 朱喜山. 他达拉非联合复方玄驹胶囊治疗勃起功能障碍的疗效分析[J]. 浙江医学, 2018, 40(23): 2593-2594, 2596.

[16] 高国政, 王芳. 复方玄驹胶囊治疗阴茎勃起功能障碍的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(34): 104-105.

[17] 陈波特, 杨槐, 吴实坚. 复方玄驹胶囊联合万艾可治疗万艾可渐进性失效勃起功能障碍的临床观察[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(12): 1101-1104.

[18] 陈肖东, 马刚, 梁金排, 等. 复方玄驹胶囊联合他达拉非对中老年男性继发性ED的疗效观察[J]. 中国性科学, 2018, 27(9): 15-17.

[19] 汪洋, 董治龙, 夏勇. 复方玄驹胶囊合用伐地那非治疗勃起功能障碍临床研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(11): 5-7.

[20] 张立平, 杨晓燕, 王兴强. 还少胶囊与伐地那非治疗勃起功能障碍70例经验与评价[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(25): 161.

[21] 孙志兴, 黄健, 王庆. 还少胶囊加枸橼酸西地那非治疗中老年勃起功能障碍疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(8): 101-102.

[22] 黄燕平, 吴正沐, 杨念钦, 等. 山海丹颗粒联合他达拉非治疗勃起功能障碍的多中心临床疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(9): 819-824.

[23] 王瑞, 魏文扬, 郑涛, 等. PDE5i联合山海丹颗粒治疗勃起功能障碍的临床疗效观察[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(6): 88-92.

[24] 薛理烨, 安晶晶. 他达拉非联合生精胶囊对勃起功能障碍患者EHS勃起硬度评分及阴茎血流速度的影响. 中国性科学, 2019, 28(5): 34-37.

[25] 向彬, 刘光伟, 雷光辉, 等. 生精胶囊联合他达拉非对勃起功能障碍患者性功能改善的作用研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(10): 1452-1454.

[26] 杨浩, 戴宁. 十三味滋阴壮阳胶囊联合西地那非对糖尿病性勃起障碍(阴阳两虚证)临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(2): 248-250.

[27] 陈乔, 戴宁, 程易, 等. 十三味滋阴壮阳胶囊联合他达那非治疗勃起功能障碍的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(12): 1717-1719, 1727.

[28] 杨克冰, 黄晓军, 张士更, 等. 小剂量他达拉非联合疏肝益阳胶囊治疗轻中度勃起功能障碍的疗效分析[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(3): 267-272.

[29] 韩红甲, 李小顺, 张璞暹, 等. 疏肝益阳胶囊配合西药治疗肝郁气滞型男性勃起功能障碍89例[J]. 陕西中医, 2014, 35(7): 875-876.

[30] 朱纪伟, 丘勇超. 疏肝益阳胶囊联合西地那非治疗勃起功能障碍疗效观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(15): 15-17.

[31] 张会波, 尤建军, 杜宏宏, 等. 疏肝益阳胶囊联合万艾可对糖尿病男性性功能障碍患者血清睾酮、雌二醇水平及性功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(28): 5512-5515.

[32] 姬仲, 葛永超, 冯金顺, 等. 伐地那非联合疏肝益阳胶囊治疗勃起功能障碍的疗效评价[J]. 中国性科学, 2016, 25(6): 24-26.

[33] 巢元方. 诸病源候论[M]. 宋白杨, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 2-281.


(收稿日期: 2022-03-03 修回日期: 2022-08-18)

(编辑: 陈 宏)